

(様式 1-1)

提出日：2026 年 4 月 15 日

2025 年度 大阪大学蛋白質研究所 拠点事業

研究成果報告書

(1) 事業名（下記より該当事業名を選択し、ほかは削除してください。）

共同研究員

(2) 研究代表者

氏名：花田 礼子

所属機関名・部局名・職名：大分大学・医学部・生理学講座・教授

(3) 研究課題名（申請時に記載したものと同一課題名を記入してください。）

生理活性ペプチドのストレス関連疾患における役割の解明

(4) 蛋白質研究所受入担当教員

教員名：疋田 貴俊 （研究室名：高次脳機能学研究室）

(5) 研究成果の概要

*背景および目的、方法と結果について、公開して差し支えない範囲で記載。

【背景および目的】

近年、ストレス関連疾患の発症・進展には、視床下部を中心とした神経内分泌系に加え、報酬系や情動制御回路を含む脳内高次機能ネットワークが深く関与することが明らかとなっている。特に、摂食やエネルギー代謝を制御する生理活性ペプチドは、ストレス応答や情動行動とも密接に関連することが示唆されており、その統合的な制御機構の解明が重要な課題である。本研究では、Neuromedin U (NMU) および Neuromedin S (NMS)、ならびに Neurosecretory peptide GL (NPGL) および Neurosecretory peptide GM (NPGM) に着目し、これらがストレス関連疾患の病態に果たす役割の解明を目的とした。

【方法と結果】

NMU/NMS 二重欠損 (dKO) マウスおよび NPGL/NPGM 二重欠損 (dKO) マウスを作製し、行動生理学的手法を中心にストレス応答および脳機能の解析を行った。NMU/NMS dKO マウスでは、PTSD モデルにおいてストレス脆弱性の亢進および異常行動が認められた。さらに、前頭前野におけるセロトニン含量の上昇、海馬におけるノルアドレナリン含量の上昇に加え、神経新生、樹状突起形態、マイクログリア動態の変化が確認され、ストレス関連神経回路の異常が示唆された。

一方、NPGL/NPGM dKO マウスでは、高脂肪食負荷下において体重増加の抑制が認められた。この背景として、摂食抑制系ペプチド機能の亢進による摂食量低下および交感神経系活性化によるエネルギー消費増加が関与することが示唆された。また、脳内 NPGL/NPGM システムのノックダウンにおいても同様の効果が確認された（論文投稿中:revision 段階）。さらに、NPGL/NPGM dKO マウスでは不安様行動や海馬形態の変化も認められ、代謝制御系とストレス応答の関連が示唆された。

以上より、生理活性ペプチドである NMU/NMS および NPGL/NPGM は、神経回路および代謝制御を介してストレス関連疾患の病態形成に関与することが示され、その分子基盤の一端が明らかとなった。